

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-242617

⑤Int.Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑬公開 昭和62年(1987)10月23日  
 A 61 K 31/195 ABL 7330-4C  
 // C 07 C 101/447  
 (A 61 K 31/195 7330-4C 審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)  
 31:13)

⑭発明の名称 目の炎症の治療薬

⑯特 願 昭62-88973

⑰出 願 昭62(1987)4月13日

優先権主張 ⑱1986年4月14日⑲西ドイツ(DE)⑳P3612537.7

㉑発 明 者 ヨハン ドウラカス スイス国, 8404 ビンテルツール, ランデンベルクシュトラーセ 33

㉒出 願 人 デイスベルザ アクチ スイス国, 8442 ヘットリンゲン, リートフシュトラーセ  
エンゲゼルシャフト 1

㉓代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

目の炎症の治療薬

## 2. 特許請求の範囲

1. ジクロフェナク-ナトリウムの水溶液、緩衝剤、等張化剤、溶解助剤および保存剤を含んでいる、目の炎症の治療薬であって、活性成分および保存剤に対する安定剤として2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオールまたは10個までの炭素原子を有するその同族体を含んでいることを特徴とする治療薬。

2. 安定剤として2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール(トロメタモル)を含んでいることを特徴とする、特許請求の範囲第1項記載の治療薬。

3. 安定剤を0.05~5%の量で含んでいることを特徴とする、特許請求の範囲第1項または第2項記載の治療薬。

4. ジクロフェナク-ナトリウムの0.01~0.15%水溶液を含んでいることを特徴とする、特許請

求の範囲第1項から第3項までのいずれかに記載の治療薬。

5. 保存剤として2-(エチル水銀チオ)-安息香酸のナトリウム塩(チオメルサール)を含んでいることを特徴とする、特許請求の範囲第1項から第4項までのいずれかに記載の治療薬。

6. 保存剤として塩化ベンザルコニウムを含んでいることを特徴とする、特許請求の範囲第1項から第4項までのいずれかに記載の治療薬。

7. 保存剤として塩化セチルピリジニウムを含んでいることを特徴とする、特許請求の範囲第1項から第4項までのいずれかに記載の治療薬。

8. ジクロフェナク-ナトリウムの0.05~0.11%水溶液、緩衝剤および等張化剤としての1.9%の量のホウ酸、溶解助剤としての5.0%の量のヒマシ油と酸化エチレンとの反応生成物、保存剤としての0.002~0.005%の量の2-(エチル水銀チオ)-安息香酸のナトリウム塩(チオメルサール)および安定剤としての0.1~1.0%の量の2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロ

バンジオール（トロメタモル）を含んでいることを特徴とする、特許請求の範囲第 1 項記載の治療薬。

9. ジクロフェナクナトリウムの水溶液、緩衝剤、等張化剤、溶解助剤および保存剤を含んでおり、そして活性成分および保存剤に対する安定剤として 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオールまたは 10 個までの炭素原子を有するその同族体を含んでいることを特徴とする、目の炎症の治療薬の製造方法であって、滅菌条件下にこれらの全成分を均質に混合しそして充填することを特徴とする製造方法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、活性成分としてジクロフェナクナトリウム (diclofenac-sodium) を含み、より安定な組成を有しそして目によって極めて十分に許容される、目の炎症の局所的治療薬に関する。

従来、主としてコルチコステロイドが目の比較的激しい急性のまたは慢性的再発性の炎症症状の治療に用いられてきた。しかしながら、これらの

物質の免疫抑制薬作用は、細菌またはウイルス感染の結果としての臨床的観点における悪化の危険を醸してしまふ。従って、最近、非ステロイド性抗炎症剤を開発しそしてそれらの剤を眼科学的治療に導入しようという奮闘的な努力がなされてきた。

化学名 2-(2,6-ジクロロアニリノ)-フェニル酢酸ナトリウムを有するジクロフェナクナトリウムは公知の非ステロイド性抗炎症剤である (DE-C 1543639 および DE-C 1793592 を参照)。その投与の形は、すべての形の錠剤、カプセル剤および糖剤そしてさらに坐剤およびアンプル剤を含んでいる。

この活性成分は従来、主として耳鼻咽喉科学、婦人科学、泌尿器科学、小児科学およびリウマチ学において用いられてきた。しかしながら、さらに、この物質は眼科学において全身系で用いられてきた。このタイプの使用の不都合は、全身経路を介して作用部位で比較的低レベルの作用のみが達成されるに過ぎないことにあり、そして投与量

の増加は局部の作用レベルにおける対応する増加をもたらすとは考えられない。

ジクロフェナクナトリウムの目への典型的投与は次の 2 つの点で好都合をもたらさなければならない。第一に、局所的効果を得るために生物体全体に活性成分を負荷する必要はないこと、および第二に、局所的に高レベルの作用は点眼溶液を用いて得られること。

目への投与のためのジクロフェナクナトリウム含有溶液は JP-A-58/174310 により公知である。この文献に記載されている点眼薬は 0.01~1% の濃度のジクロフェナクナトリウムを含有しており、そして好ましくは 7~8 の pH を有している。緩衝剤として、リン酸塩、ホウ酸、ホウ砂および有機酸が用いられている。塩化ナトリウムおよびマンニトールは等張化 (isotonising) 添加剤として記載されている。ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンオキシステアリン酸トリグリセリド、ポリオキシエチレングリコールならびに  $\alpha$ -および  $\beta$ -シクロデキス

トリンが溶解助剤として記載されている。ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースが増粘剤として記載されている。さらに、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、クロプロタノールおよびチオメルサルが保存剤（防腐剤）として記載されている。最後に、薬理学的に許容され得るカルシウム塩またはマグネシウム塩が、目の刺激を軽減する目的で、通常、活性成分 1 モル当り 0.3~2 モルの量で添加される。

活性成分として分子中にカルボキシ基を有する非ステロイド性抗炎症剤を含有する抗炎症点眼薬によって引き起こされる目の刺激を軽減するための生理学的に許容され得る酸のカルシウム塩またはマグネシウム塩の添加は JP-A-58/174309 にも記載されている。

しかしながら、JP-A-58/174310 および JP-A-58/174309 に記載されている点眼製剤は、完成薬品としての使用に対してそれらの製剤を不適当にして

いるところの大きな不都合を有している。

公知の製剤の大きな不都合は、それらの製剤が、記載されている組成物において不安定であるということである。

さらに、点眼薬の場合、製剤は保存されなければならない、すなわち微生物による攻撃およびそれに続くそれら微生物の増殖に対して保護されなければならないという法的要件が、大部分のヨーロッパおよび他の国々においてある。JP-A-58/174310は保存剤の可能な使用についての情報を提供しているが、特定されている保存剤は、以下の理由で、記載されている製剤において、言及された目的に対して不適当である。すなわち、塩化ベンザルコニウムおよび塩化セチルピリジニウムは適当な溶解助剤の添加なしにはジクロフェナク—ナトリウムと不相溶性であり、それらの添加によって製剤中に沈殿が生ずる。塩化ベンザルコニウムは、JP-A-58/174310に溶解助剤として提案されているポリオキシソルベートとも不相溶性である。クロロブタノールは6未満のpHでのみ安定であり、従

って7～8のpHを有する製剤における使用には適していない。JP-A-58/174310に保存剤として記載されているチオメルサルは、等張性を与える目的で記載の製剤中に含まれている塩化ナトリウムと不相溶性である。さらに、チオメルサルそれ自体は水溶液中で不安定である。JP-A-58/174310において与えられている製剤例は保存剤に言及していない。

公知の製剤の一層の不都合は、活性成分によるまたは好ましい溶解助剤であるβ-シクロデキストリンによる目の刺激を防ぐためにカルシウム塩またはマグネシウム塩を添加しなければならないことにある。製剤へのカルシウム塩およびマグネシウム塩の添加は望ましくないことが証明されている。なぜならば、アルカリ土類イオンは活性成分と複合体を形成しそれによって活性成分の有効性および安定性を損うことがあるからである。

与えられた理由のために、法的要件に従って保存されおよび安定でありかつ目を刺激しない、ジクロフェナク—ナトリウム含有点眼薬を得ること

は従来技術によっては不可能である。

従って、本発明の基礎をなす問題は、完成薬品について十分な安定性を有し、要件に従って保存されかつ目に十分に許容される点眼薬の形でジクロフェナク—ナトリウムを配合することにある。

この問題は、特定の安定剤を用いることによって、一方では、活性成分の十分な安定化を達成することができそして同時に、他方では、保存剤の使用に関連した安定性および相溶性の問題が解決されるので保存剤を使用することが可能になるという驚くべき発見によって解決される。最後に、本明細書において記載の本発明において、目の刺激を除去するためにカルシウム塩およびマグネシウム塩を用いる必要はないということも見出された。

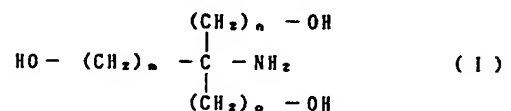
従って、本発明は、ジクロフェナク—ナトリウムの水溶液、緩衝剤、等張化剤、溶解助剤および保存剤を含有する、目の炎症の治療のための、十分に安定であり、保存され、十分に許容され、そして有効である薬に関する。この薬は、保存剤お

よび活性成分の安定剤としてのアミノポリオールを含んでいることによって特徴付けられる。

本発明に従って、点眼薬としての使用を目的とした水性ジクロフェナク—ナトリウム製剤に特定の安定剤を添加することによって、公知のジクロフェナク—ナトリウム含有点眼薬に関連した困難が取り除かれる。

2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール(トロメタモル)および10個までの炭素原子、とりわけ5～7個の炭素原子を有するその同族体は所望の目的に対してとりわけ適当であることがわかった。

トロメタモルおよび10個までの、好ましくは5～7個の、炭素原子を有するその同族体は下記一般式Iによっても表わすことができる。



上式中、m, n および o は (互いに独立して) それぞれ少なくとも1の整数を表わしそして m,

nおよびoの合計は3～9の範囲、好ましくは3～6の範囲にある。

とりわけ好ましいのは、式中の $m = n = o = 1$ である式1の化合物に相当する2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール(トロメタモル)である。

これらの安定剤を添加することによって、他の場合には貯蔵の間に起こるであろうジクロフェナク-ナトリウムの分解が効果的に防がれる。さらに、保存剤の使用が可能となる。この保存剤自体は微生物による攻撃から製剤を保護するために必要なものでありそして法律によって要求されている。とりわけ、特に好都合な保存剤特性を有するがそれ自体は水溶液中で不安定であるチオメルサルは本発明の製剤中で使用することができる。なぜならば、チオメルサルは使用される安定剤によって間接的に安定化されるからである。安定剤は、チオメルサルが容器壁に吸着されるのを阻止しそれによってチオメルサルの貯蔵性を決定的に改善する。最後に、本発明の製剤を用いた

場合、目の刺激が生じないので、活性成分のためには望ましくないカルシウム塩またはマグネシウム塩の添加が不要であるということが見いだされた。

本発明の目薬の個々の成分を以下に記載する。

活性成分ジクロフェナク-ナトリウムは0.01～0.15%、好ましくは0.05～0.11%の濃度で使用する。約0.1%の活性成分濃度がとりわけ好ましい。

製剤のpHは好ましくは6.8～7.5である。緩衝物質として、例えば、ホウ酸、ホウ酸塩、リン酸塩および有機酸を用いることができる。ホウ酸の使用が好ましく、添加される安定剤、例えば、トロメタモルは緩衝剤混合物の基本成分として作用する。

緩衝物質として使用されるホウ酸は好ましくは、同時に製剤の等張性が得られるような量で用いられる。必要により、グルコース、クエン酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩または等張化剤として知られている他の物質を使用することも可能である。

チオメルサルとの相溶性の問題を避けるため

に、チオメルサルを保存剤として使用する場合には、製剤を等張化するために塩化ナトリウムを使用しない。しかしながら、一方、保存剤として塩化ベンザルコニウムまたは塩化セチルビリジニウムを用いる場合には、塩化ナトリウムを使用することができる。

ジクロフェナク-ナトリウムの溶解助剤として、本発明の製剤において、例えば、脂肪酸グリセロールポリグリコールエステル、脂肪酸ポリグリコールエステル、ポリエチレングリコール、グリセロールエーテルまたはこれらの化合物の混合物が用いられる。とりわけ好ましい溶解助剤の特定の例はヒマシ油と酸化エチレンとの反応生成物、例えば、市販製品クレモホルEL (Cremophor EL®) である。ヒマシ油と酸化エチレンとの反応生成物はすぐれた眼許容性を有するとりわけ良好な溶解助剤であることがわかった。使用濃度は主として活性成分の濃度に依存している。活性成分を溶解するためには少なくとも十分量を添加すべきである。例えば、溶解助剤の濃度は活性成分の濃度の

1～100倍、とりわけ5～60倍である。

投与の期間にわたり微生物による攻撃を阻止するために、本発明の製剤中には保存剤が存在していなければならない。そのすぐれた保存剤特性により、2-(エチル水銀チオ)-安息香酸のナトリウム塩(チオメルサル)がこの目的に対してとりわけ好ましい。これは0.002～0.02%、好ましくは0.002～0.005%そしてとりわけ約0.004%の濃度で用いられる。チオメルサルとは別に、他の公知の保存剤、例えば、塩化ベンザルコニウムまたは塩化セチルビリジニウムを0.005～0.02%の濃度で用いることもできる。記載した物質とエデト酸の二ナトリウム塩との組み合わせも適当である。

安定剤は0.05～5%、好ましくは0.1～1.0%の量で本発明の製剤に添加される。その量で、安定剤は、記載したように、化学的分解に対する活性成分の安定化および水溶液中での分解に対する保存剤チオメルサルの安定化をもたらす。さらに、安定剤は、本発明に従って同様に使用可能で

ある保存剤塩化ベンザルコニウムおよび塩化セチルピリジニウムが活性成分と相溶性となることを保証する。これらの保存剤を用いる場合、溶解助剤の量をわずかに増加させることが必要となることもある。

本発明の製剤は注入の目的に対して水を用いて配合される。約0.9の重量オスモル濃度(301ミリオスモル/kg)が確立される。

そのすぐれた化学的安定性のため、本発明の製剤は、室温においてさえ比較的長期間貯蔵可能であり、治療使用の間その安定性に関してこのような製剤に対して要求される要件に応じ得るものである。

本発明の薬は、自体公知の方法によって、滅菌条件下に薬の全成分を均質に混合しそしてそれらを充填することによって製造される。

以下に示す製剤例は本発明を説明するものである。

#### 以下余白

塩化セチルピリジニウム	0.01%
ホウ酸	1.9%
トロメタモル	0.6%
クレモホルEL (Cremophor EL®)	5.0%

注入の目的で水を加えて 100%にする

例1、2および3の製剤は室温で3～5年間保存がきくであろう。

点眼薬の許容性を、目に対する刺激の影響および毒性の研究において調査した。調査した点眼溶液は製剤例1に対応する。試験溶液は4週間の期間にわたって1日に5回結膜嚢に適用する。各群6匹のラビットからなる2群を用いる。

以下の試験計画を用いる。

群	雄	雌	右 眼	左 眼
1	3 (389~391) *	3 (395~397) *	処理せず	生理食塩水
2	3 (392~394) *	3 (398~400) *	活性成分を含まない点眼薬	0.1%のジクロフェナク-Naを含んだ点眼薬

\* 動物に付けた番号

#### 例 1

成 分	量
ジクロフェナク-ナトリウム	0.1%
2-(エチル水銀チオ)-	
安息香酸、ナトリウム塩	0.004%
ホウ酸	1.9%
トロメタモル	0.6%
クレモホルEL (Cremophor EL®)	5.0%
注入の目的で水を加えて 100%にする	

#### 例 2

成 分	量
ジクロフェナク-ナトリウム	0.1%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
ホウ酸	1.9%
トロメタモル	0.6%
クレモホルEL (Cremophor EL®)	5.0%
注入の目的で水を加えて 100%にする	

#### 例 3

成 分	量
ジクロフェナク-ナトリウム	0.1%

動物を1日に2回、毎日の最初の投与前および毎日の最後の投与後に目の刺激について試験する。

この調査の結果の要約は以下の通りである。

0.1%ジクロフェナク-ナトリウム点眼溶液50μlを用いた4週間の処理後、どのラビットも局部刺激の症状および全身性の症状のいずれをも示さない。

局部刺激から生ずる涙液分泌の増加を測定するための特定の調査方法として、シルマー(Schirmer)の試験(例えば、ディー・ヴォーガン(D. Vaughan)およびティー・アスバリー(T. Asbury)、オプタモロジー(Ophthalmologie)、スプリンガー(Springer)、ベルリン(Berlin)等1983年を参照)を実施する。

#### シルマーの試験

(測定時間: 2分間、測定値はミリメートルで表わす)

以下余白

## 2 群

## 1 群

動物番号／性	試験前		2週間後		4週間後	
	左	右	左	右	左	右
389／m	7	6	9	6	6	5
390／m	3	5	8	5	5	6
391／m	4	9	4	5	4	7
395／f	5	4	4	7	5	6
396／f	7	1 1	8	6	6	8
397／f	5	8	4	7	4	5
平 均	5.2	7.2	6.2	6.0	5.0	6.2

動物番号／性	試験前		2週間後		4週間後	
	左	右	左	右	左	右
392／m	8	7	3	6	2	8
393／m	8	1 0	6	5	1 0	9
394／m	5	4	5	7	4	9
398／f	7	1 0	5	1 2	5	6
399／f	4	8	7	6	5	2
400／f	5	5	3	6	4	7
平 均	6.2	7.3	4.8	7.0	5.0	6.8

m = 雄

f = 雌

シルマーの試験を用いて得られた観察結果および測定値は、試験した点眼薬に関連付けることができる、対照の目と処理された目との間の差異がないことを示している。

生じる差異は、生物学的または毒物学的有意性を有さない個体レベルのものであると考えることが

できる。

従って、要約すると、製剤例1として本明細書において言及されたジクロフェナクナトリウム含有点眼溶液の4週間の期間にわたるラビットの目への投与は安全であると言明することができる。同時にこの調査は添加物の局所許容性を証明している。

追加の7日間の目に対する刺激の影響に関する研究を添加剤トロメタモルについてラビットで実施した。再度、各群6匹の動物からなる2群を使用する。

試 験 群	1		2	
用 量	1)		2)	
性	雄	雌	雄	雌
試験動物の数	3	3	3	3
標準から逸脱している観察および調査結果	なし	なし	なし	なし

1) 1群 左眼：NaCl 溶液 0.9 %  
右眼：0.5 % トロメタモル

2) 2群 左眼：緩衝剤  
右眼：2 % トロメタモル

目を、最初の投与前および最後の投与後の、1日当たり2回試験する。結果を要約すると、トロメタモルはラビットの目に十分に許容される。

動物実験で証明された良好な許容性は、ヒトにおける臨床的許容性試験の構成内でも証明され得た。221人を、製剤例1に対応する点眼薬を用いて処理する。投与直後の時たま起こる短時間でかつわずかの刺激の他には、特には何らの副作用も観察されない。

総合的に見て、これらの結果は、本製剤が局部的に十分に許容される眼科学的使用に適した溶液であるとの結論に至る。

以下余白